

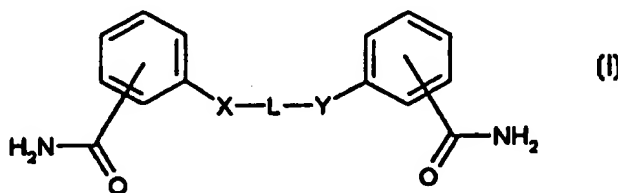


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 271/28, 275/40, C07D 295/20, C07C 237/42, A61K 31/27, 31/495	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/47494 (43) Date de publication internationale: 23 septembre 1999 (23.09.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00601 (22) Date de dépôt international: 17 mars 1999 (17.03.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/03304 18 mars 1998 (18.03.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PEREZ, Michel [FR/FR]; 2, rue Ernest Barthe, F-81100 Castres (FR). HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). PERRIN, Dominique [FR/FR]; 51, rue Saint Roch, F-81100 Castres (FR). HILL, Bridget [GB/FR]; 10, rue Malbec, F-81100 Castres (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regim- beau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

(54) Title: NOVEL BIS-BENZAMIDE DERIVATIVES, METHOD FOR MAKING SAME PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM AND USE THEREOF AS MEDICINE

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES BIS-BENZAMIDES, LEUR PROCEDE DE FABRICATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENT

**(57) Abstract**

The invention concerns compounds corresponding to general formula (I) and their salts, hydrates and solvates physiologically acceptable for therapeutic use. The invention also concerns a method for preparing said compounds, their application as therapeutically active substance as well as pharmaceutical compositions containing them.

(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés répondant à la formule générale (I) ainsi que leurs sels, hydrates et solvates physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique. La présente invention concerne également un procédé de préparation de ces composés, leur application en tant que substances thérapeutiquement actives ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

"Nouveaux dérivés bis-benzamides, leur procédé de fabrication, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicament"

5 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés bis-benzamides, leur procédé de fabrication, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.

L'enzyme poly(ADP-ribose) synthétase également appelée poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) est une enzyme nucléaire, abondante chez les
10 eucaryotes supérieurs qui catalyse la polymérisation du résidu ADP-ribose pour former un poly(ADP-ribose) lié de façon covalente sur des accepteurs protéiques nucléaires tels que la PARP elle-même (automodification), les topoisomérases et les histones, altérant ainsi leur fonction (Althous, Richter C., Mol. Biol. Biochem. Biophys. 37, 1-125, 1987). L'activité de l'enzyme PARP est clairement stimulée par
15 la lésion d'un ou de deux brins de l'ADN et il a été démontré que PARP joue un rôle déterminant dans la réparation de ces lésions et dès lors dans le contrôle de la réplication de l'ADN, de la différenciation et de la prolifération cellulaire (Lautier et al., Mol. Cell. Biochem. 122, 171-193; 1993; Lindahl et al., Trends Biochem. Sci. 28, 405-411; 1995; Oei et al., Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 131, 127-174;
20 1997). D'autre part, il a également été démontré que PARP a une activité enzymatique plus importante dans certaines lignées cellulaires malignes ou transformées en comparaison de lignées normales. Enfin, il a été bien établi que l'activation de PARP prévient les phénomènes d'apoptose (Medecine/Sciences 11, 1487-1488, 1995). La mise en évidence récente que certains inhibiteurs de PARP
25 sont capables d'inhiber la prolifération de cellules cancéreuses ou de potentialiser l'activité anticancéreuse d'agents cytotoxiques (Chen G, Pan Q., Cancer Chemotherapy Pharmacology 22, 303, 1988 ; Kato et al., Anticancer Res. 8, 239, 1988 ; Weltin D., Oncology Res 6, 399-403, 1994) souligne l'importance de cette enzyme comme cible pour la conception d'agents thérapeutiques nouveaux,
30 agissant comme inhibiteurs. Enfin, l'intérêt des inhibiteurs de PARP en chimiothérapie anticancéreuse a récemment été confirmé par les résultats obtenus avec des souris transgéniques déficientes en PARP et qui ont démontré que PARP, in vivo est un facteur de survie essentiel qui joue un rôle déterminant dans les mécanismes de réparation de l'ADN suite à des dommages induits par des
35 agents cytotoxiques ou par irradiation de rayons gamma (cf. J. Ménissier, de Murcia et al., P.N.A.S. 94, 7303, 1997). Dès lors, les inhibiteurs de PARP trouvent

leur utilité comme agents anticancéreux, capables de potentialiser l'action d'agents cancéreux utilisés en thérapeutique humaine et de prévenir la résistance de certaines tumeurs aux traitements par radiations ionisantes (radiothérapie).

L'inhibition de PARP trouve également une utilité dans le traitement de
5 maladies neurodégénératives. En effet, il a été montré récemment que le glutamate stimule l'activité de PARP dans des cellules neuronales en culture et que des inhibiteurs de PARP peuvent protéger de la neurocytotoxicité induite par le glutamate, in vitro (C. Cosi et al., J. Neurosci. Res., 39, 38-46, 1994). Il a également été suggéré (Zhang J. et al., J. Neurochemistry, 65, 1411-1414, 1995)
10 et que l'activité de PARP au niveau des cellules neuronales puisse être utilisée comme un indicateur de neurotoxicité liée aux lésions de l'ADN de ces cellules. Des études plus récentes mettant en oeuvre des modèles in vivo de neurodégénérescence induite soit par le MPTP (C. Cosi et al., Brain Res. 729, 264-269, 1996) soit par la méthamphétamine (C. Cosi et al., Brain Res. 735, 343-
15 348, 1996) montrent également l'importance de PARP dans les processus de neurodégénérescence et de neurotoxicité et mettent en évidence l'effet neuroprotecteur d'un inhibiteur de PARP : la benzamide. En conséquence, les inhibiteurs de PARP trouvent également leur utilité dans le traitement tant curatif que préventif des maladies liées aux processus de neurotoxicité comme l'accident
20 vasculaire cérébral, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson ou encore la diminution ou l'altération de fonctions cognitives.

L'activation de PARP - induite par des lésions des brins d'ADN qui peuvent être provoquées par des radicaux tels que l'anion superoxyde, le radical hydroxyl mais aussi NO ou le péroxynitrite (C. Szabó, Free radical Biol. Med. 21, 855-869,
25 1996) - contribue à des dommages cellulaires dans diverses conditions pathophysiologiques telles que par exemple l'inflammation, le diabète, la progression de l'athérosclérose. PARP joue également un rôle déterminant au niveau cardio-vasculaire et des études récentes montrent, entre autres, que des inhibiteurs de PARP représentent une nouvelle approche thérapeutique pour le
30 traitement des chocs septiques (F. Chabot et al., Br. J. Pharmacol., 121, 485, 1997) et pour le traitement des lésions faisant suite à l'ischémie-reperfusion et la resténose (C. Thiemermann, P.N.A.S., 94, 679, 1997).

Quelques inhibiteurs de PARP tels que la benzamide, la 3-amino-benzamide, la 1,5-dihydroxyisoquinoline ont été décrits et caractérisés mais, bien
35 qu'ils se soient montrés particulièrement utiles pour mettre en évidence le rôle de PARP et ses implications en thérapeutique humaine, ces inhibiteurs sont

insuffisamment puissants et sélectifs et dès lors il subsiste un besoin important d'identification de nouveaux inhibiteurs de PARP qui trouveront leur utilité comme médicaments.

La présente invention a pour objet une nouvelle classe d'inhibiteurs de PARP qui se distinguent de tous les dérivés les plus proches de l'art antérieur par leur structure chimique originale et leur profil biologique remarquable.

En ce qui concerne les brevets, l'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par :

La demande de brevet WO-9520952 qui revendique l'utilisation des inhibiteurs connus de PARP (par exemple la benzamide) pour la prévention ou le traitement des maladies causées par la neurotoxicité du NMDA.

La demande de brevet WO-9524379 qui revendique des dérivés 3-oxybenzamides et quinazolinones pour améliorer la cytotoxicité d'agents anticancéreux et radiothérapie.

La demande de brevet US-5473074 qui revendique de nouveaux dérivés d'isoquinolinone utiles pour le traitement du cancer et d'infections virales telles que le VIH.

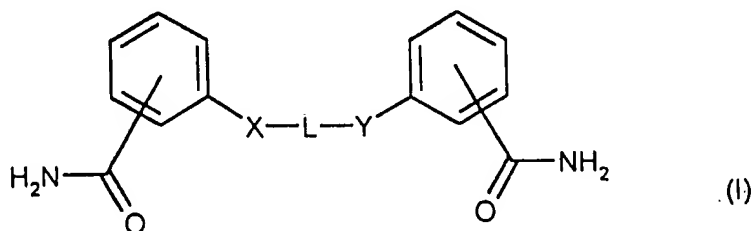
La demande de brevet US-5482975 qui revendique la 3-nitrobenzamide pour le traitement du cancer et d'infections virales.

La demande de brevet WO-9639380 qui revendique des dérivés bis-arylsulfonylaminobenzamides comme inhibiteurs du facteur Xa.

La demande de brevet WO-9704771 qui revendique des dérivés de benzimidazole comme inhibiteurs de PARP.

La présente invention concerne des composés de formule générale (I)

25



dans laquelle,

X et Y, identiques ou différents, représentent NR ou un reste pipérazinyle,

L représente L', COL', COL'CO, COOL', COOL'OCO, CONHL', CONHL'NHCO, CONHL'OCO, CONHL'CO dans lesquels L' représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_1-$

- (CH₂)_p-, -(CH₂)_m-NR₁-(CH₂)_q-NR'₁-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-CO-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-C=C-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-CONR''₁-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-COO-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-CR₂R'₂-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-Ar-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-NHCONH-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-cycloalkyl-(CH₂)_p-, (CH₂)_m-NR''₁COO-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-CHR₂CHR₃-(CH₂)_p-, -
- 5 (CH₂)_m-O-(CH₂)_q-O-(CH₂)_p-, -(CH₂)_m-NR₁-(CH₂)_q-O-(CH₂)_p-, cycloalkyle, -CH₂-Ar-CH₂-, CH₂-cycloalkyl-CH₂-,

étant entendu que les restes carboxamides peuvent être, de façon indépendante, en positions relatives ortho ou méta sur le cycle aromatique auxquels ils sont attachés; n, m, p et q identiques ou différents représentent un nombre entier

- 10 compris entre 2 et 10, étant entendu que la somme m + p + q est inférieure à 12 ;
R représente un hydrogène ou un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un reste benzyle ou phénéthyle.

R₁ et R'₁, identiques ou différents représentent un hydrogène, R''₁, COR''₁, SO₂R''₁, COCF₃.

- 15 R''₁ représente un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un reste benzyle ou phénéthyle.

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent H, OH, R''₁, OR''₁, SR''₁, NR₁R''₁, F, CF₃,

- 20 R'₂ représente H, OH, R''₁, OR''₁, SR''₁, NR₁R''₁, F, CF₃ étant entendu que, si R₂ représente OH ou NR₁R''₁, alors R'₂ représente obligatoirement H ou R''₁;

Ar représente un reste phényle sur lequel les deux résidus auxquels il est attaché peuvent être en différentes positions relatives, et pouvant être substitué en diverses positions par R''₁, OH, OR''₁, SR''₁, NR₁R''₁, F, Cl, Br, CF₃, NO₂ ou CN.

- 25 Cycloalkyle représente un résidu choisi parmi un cycle hydrocarboné saturé comprenant de 1 à 7 atomes de carbone, sur lequel les deux substituants peuvent être attachés en différentes positions relatives ;

leurs sels, hydrates et solvates physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique.

- 30 Tous les stéréoisomères et isomères géométriques des composés de formule générale (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange.

Parmi les composés de formule générale (I) faisant partie de la présente invention, une classe de composés particulièrement appréciée correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle X et Y représentent NH.

Une autre classe de composés plus particulièrement appréciée dans le cadre de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente NR, R étant défini comme précédemment.

Une autre classe de composés plus particulièrement appréciée dans le cadre de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente un reste pipérazinyle.

Une autre classe de composés plus particulièrement appréciée dans le cadre de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle L représente COOL'OCO, CONHL'NHCO ou COOL'NHCO;

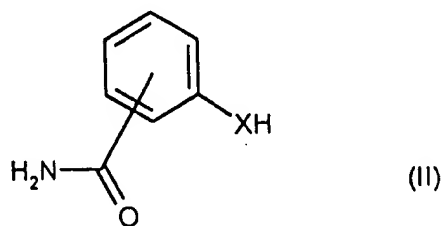
Une autre classe de composés plus particulièrement appréciée dans le cadre de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle X et Y sont identiques, les positions relatives du groupe carboxamide sur le cycle aromatique auquel il est attaché sont identiques et L représente L', COL'CO, COOL'OCO ou CONHL'NHCO.

L' représente avantageusement $(CH_2)_m$, $(CH_2)_mCR_2R'_2(CH_2)_p$, $(CH_2)_m$ -cycloalkyl- $(CH_2)_p$, $(CH_2)_mCHR_2CHR_3(CH_2)_p$ ou $(CH_2)_m-C=C-(CH_2)_p$.

L' peut également représenter $(CH_2)_m-NR_1(CH_2)_p$, $(CH_2)_m-NR_1-(CH_2)_q-NR'_1-(CH_2)_p$ ou $(CH_2)_m-NR_1-(CH_2)_q-O-(CH_2)_p$.

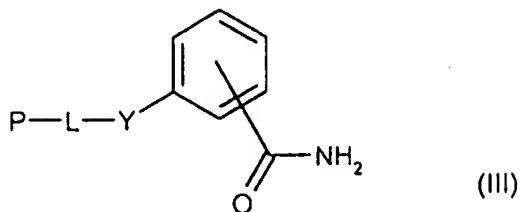
L' peut représenter de préférence $(CH_2)_m-O-(CH_2)_p$, $(CH_2)_m-S-(CH_2)_q$ ou $(CH_2)_m-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_p$.

La présente invention comprend également le procédé de préparation des composés de formule générale (I) décrits précédemment, caractérisé en ce que l'on condense un dérivé de benzamide de formule générale (II)



25

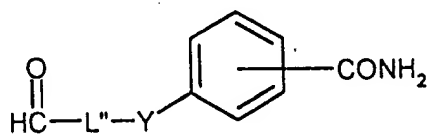
dans laquelle X représente NR ou un reste pipérazinyle, avec un électrophile de formule générale (III)



dans laquelle Y et L sont définis comme précédemment et P représente un groupe partant.

5 Les conditions expérimentales, méthodes et réactifs employés pour la préparation des composés de formule générale (I) avec des dérivés de formule générale (III) ainsi que le choix de la nature de P seront définies suivant les techniques de l'homme de métier et dont le choix dépendra en grande partie de la nature de L.

10 C'est ainsi que dans le cas où L représente L', la préparation des composés de formule (I) sera réalisée par condensation d'une amine de formule (II) avec un précurseur de formule (III) dans laquelle L représente L' et P représente un groupe partant choisi parmi un halogène (chlore, brome ou iode), un o-tosylate, o-mésylate ou o-triflate et la réaction sera réalisée en présence d'une base organique ou
15 inorganique (par exemple NaH, ^tBuOK, DMAP, Et₃N, K₂CO₃, Cs₂CO₃) dans un solvant polaire (t-butanol, DMF, THF, DMSO) à une température comprise entre 0°C et 100°C. Dans certains cas, la préparation de composés de formule (I) dans laquelle L représente L' met en oeuvre la condensation d'une amine de formule (II) avec un aldéhyde de formule (IV)



(IV)

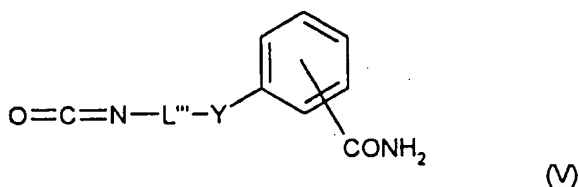
20

dans laquelle Y est défini comme précédemment et L'' représente L' tronqué d'un méthylène, suivie de l'addition d'un agent réducteur tel que NaBH₄, NaBH₃CN ou NaBH(OAc)₃ selon les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art
25 comme "amination réductrice".

Les composés de formule générale (I) dans laquelle L représente COL' ou COL'CO sont préparés par condensation d'une amine de formule générale (II) avec

un électrophile de formule générale (III) dans laquelle L représente COL' ou COL'CO, Y est défini comme précédemment et P représente un groupe partant tel qu'un chlore, ou P représente OH, ou encore P, avec le carbonyl auquel il est attaché représente la forme activée d'un acide carboxylique propice à la formation d'une amide par condensation avec une amine, par les diverses méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour préparer une amide par condensation d'une aniline ou d'une arylpipérazine avec un dérivé d'acide carboxylique.

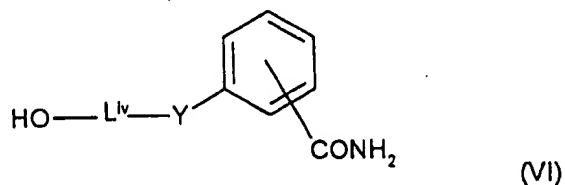
Dans le cas particulier où L représente CONHL', CONHL'CO, CONHL'OCO ou CONHL'NHCO, la préparation des composés de formule (I) met en oeuvre la condensation des intermédiaires de formule (II) avec des dérivés de formule (III) dans laquelle L représente CONHL', CONHL'CO, CONHL'OCO ou CONHL'NHCO et P représente Cl, par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour préparer une urée par condensation d'une amine avec un chlorure de carbamoyle. Une méthode alternative de préparation des composés de formule (I) dans laquelle L représente CONHL', CONHL'CO, CONHL'OCO ou CONHL'NHCO consiste à condenser une amine de formule générale (II) avec un isocyanate de formule générale (V)



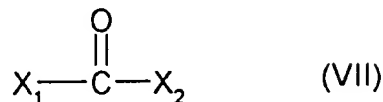
20

dans laquelle L''' représente L', L'CO, L'OCO ou L'NHCO par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour préparer une urée par condensation d'une amine avec un isocyanate.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle L représente COOL' ou COOL'OCO sont préparés par condensation d'une amine de formule générale (II) et d'un alcool de formule générale (VI)

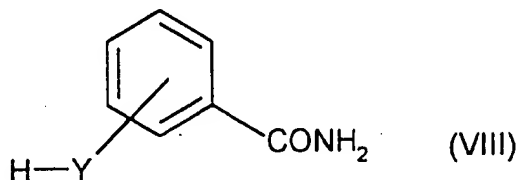


dans laquelle Y est défini comme précédemment et L^{IV} représente L' ou L'OCO avec un électrophile de formule générale VII



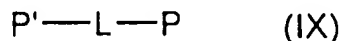
dans laquelle X₁ et X₂ représentent un groupe partant tel que Cl, OCCl₃, imidazolyle, p-nitrophénol par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour préparer un carbamate à partir d'une amine et d'un alcool.

Les dérivés de formule générale (III) sont obtenus par condensation d'un précurseur de formule générale (VIII)



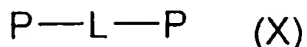
10

dans laquelle Y est défini comme précédemment, avec un électrophile de formule générale IX



dans laquelle P représente un groupe partant et P' représente un groupe protecteur, précurseur d'un groupe partant qui sera restauré après la condensation de (VIII) avec IX. Les conditions, méthodes et techniques mises en oeuvre pour la préparation des composés ainsi que, le choix de P utilisés pour la condensation des amines de formule VIII avec les électrophiles de formule (IX) dépendront essentiellement de la nature de L et seront ainsi choisis parmi les différentes méthodes et techniques employées précédemment dans le cas de la condensation de (II) avec (III) pour préparer les composés de formule générale (I).

Dans le cas particulier des composés de formule générale (I) qui présentent la particularité d'être symétriques, c'est-à-dire dans lesquelles X et Y sont identiques, les restes carboxamides sur les deux aromatiques auxquels ils sont attachés sont dans la même position relative et L représente L', COL'CO, COOL'OCO ou CONHL'NHCO, et qui sont particulièrement appréciés dans le cadre de la présente invention, une méthode de synthèse alternative mais particulièrement appréciée consiste à condenser au moins deux équivalents d'une benzamide aminée de formule générale (II) définie comme précédemment avec un électrophile ambident de formule générale (X)

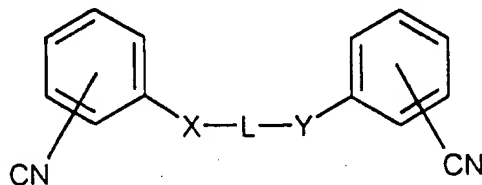


dans laquelle L est décrit comme précédemment et P représente un groupe partant.

- 5 Les conditions expérimentales, méthodes et techniques mises en oeuvre pour la préparation des composés de formule générale (I) par condensation d'un dérivé de formule (II) avec un électrophile ambident de formule (X), ainsi que le choix de la nature de P dépendront en grande partie de la nature de L et seront analogues dans leur choix, aux méthodes et techniques décrites précédemment
- 10 pour la préparation générale des composés de formule générale (I) à partir des composés (II) et (III).

Une méthode alternative et générale de préparation des composés de formule générale (I) faisant partie de la présente invention consiste en l'hydrolyse d'un dérivé de formule générale (XI)

15



(XI)

- dans laquelle X, L et Y sont définis comme précédemment par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour hydrolyser un nitrile aromatique
- 20 en benzamide telles que par exemple l'utilisation de résine Amberlite en présence d'eau et d'éthanol, l'utilisation de KOH ou encore l'utilisation du système NaOH/H₂O₂ dans un mélange méthanol, THF.

- Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les méthodes permettant de transformer un composé de formule
- 25 générale (I) en un autre composé de formule générale (I) dans lequel X (Y) ou L sont définis de façon différente. C'est ainsi que, à titre d'exemple, un composé de formule générale (I) dans laquelle L représente (CH₂)_m-N(COR''₁)-(CH₂)_p peut être préparé à partir d'un composé de formule générale (I) dans laquelle L représente (CH₂)_m-NH-(CH₂)_p par réaction avec un dérivé d'un acide carboxylique de formule
- 30 R''₁ COOH tel que par exemple R''₁COCl, en présence d'une base telle que Et₃N,

DiPEA, la N-méthylmorpholine, dans un solvant aprotique polaire tel que CH_2Cl_2 , THF ou le DMF à une température comprise entre -20°C et 60°C .

Lorsque l'on désire isoler un composé de formule générale (I) qui comprend une amine basique à l'état de sel, par exemple de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) comprenant une amine basique, par un acide approprié (par exemple HCl, HBr, H_2SO_4 , l'acide tartrique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide succinique ou l'acide méthanesulfonique), de préférence en quantité équivalent.

On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de diastéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution.

La présente invention a également pour objet les composés de formule générale (I) susceptibles d'être obtenus selon le procédé décrit précédemment, pour leur application en tant que substances thérapeutiquement actives.

Les composés de la présente invention en tant que substances thérapeutiquement actives sont notamment utiles pour le traitement ou la prévention

- des désordres liés à l'activité de l'enzyme poly(ADP-ribose)polymérase,
- des accidents vasculaires cérébraux, des ischémies, de la resténose et de l'athérosclérose,

- des cancers,
- des maladies neurodégénératives.

La présente invention s'étend en outre aux produits contenant un composé de formule générale (I) utilisé comme substance thérapeutiquement active, et au moins un agent cytotoxique comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement ou la prévention des cancers.

La présente invention concerne l'utilisation d'un produit tel que décrit précédemment pour fabriquer un médicament destiné à être utilisé en association avec une radiothérapie.

La présente invention a également pour objet les produits contenant un composé de formule générale (I) utilisé comme substance thérapeutiquement active, et un agent neuroprotecteur comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement ou la prévention de maladies neurodégénératives.

La présente invention concerne également les compositions constituées par au moins un composé de formule (I) à l'état pur éventuellement sous la forme d'un sel physiologiquement acceptable ou associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les compositions selon l'invention peuvent être employées par voie orale, nasale, parentérale, rectale ou topique.

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les compositions contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule (I), et un ou plusieurs agents thérapeutiques. Les agents thérapeutiques peuvent être des agents anticancéreux comme par exemple des anticancéreux cytotoxiques tels que la navelbine, la vinflunine, le taxol, la taxotère, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, la doxorubicine, la camptothécine, l'étoposide, le cisplatine ou le BCNU ou le témozolmide.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs

lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs
5 pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de
10 préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en
15 particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi
20 dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des
25 crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par
voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de
30 substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

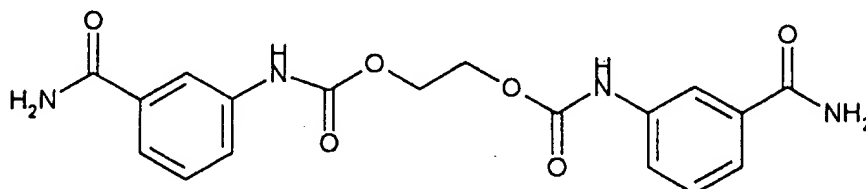
D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention (dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un)
35 des composés de formule (I) selon la présente invention.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

1,2-di[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-éthane

5



1

Sur une solution de triphosgène (570 mg; 1,9 mmol) dans le
10 dichlorométhane anhydre (7 ml) à 0°C et sous azote, est additionnée en 10
minutes une solution d'éthylène glycol (178 mg; 2,88 mmol) dans le
dichlorométhane anhydre (7 ml) en présence de pyridine anhydre (0,47 ml; 5,76
mmol). Cette solution est agitée pendant 1 h à 0°C puis elle est canulée en 45
minutes sur une solution à -20°C de 3-aminobenzamide (785 mg; 5,76 mmol) dans
15 le dichlorométhane anhydre (5 ml) en présence de pyridine anhydre (0,47 ml; 5,76
mmol). Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 2 h puis
dilué à l'acétate d'éthyle et à l'eau et agité 15 min. de plus. Le précipité formé est
filtré et séché pour conduire au composé 1 sous la forme d'une poudre beige (513
mg; 47 %).

20

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 4,36 s, 4H; 7,32-7,36 m, 4H; 7,48 d, 2H; 7,59 d,
2H; 7,90 s, 2H; 7,96 s, 2H; 9,89 s, 2H.

Analyse élémentaire ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$; $0,2\text{H}_2\text{O}$)

25 % calculés : C 55,44 H 4,76 N 14,37
% trouvés : C 55,41 H 4,81 N 14,48

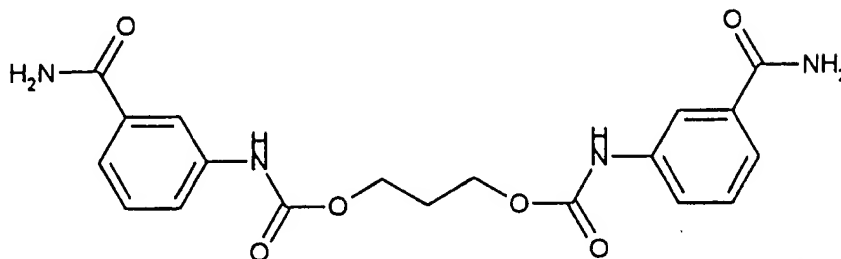
Point de fusion : 255°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 387 (MH^+)

30

EXEMPLE 2

1,3-di[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-propane



5

2

Le composé 2 est préparé à partir de 1,3-propanediol (192 mg; 2,53 mmol) et de 3-aminobenzamide (688 mg; 5,06 mmol) selon la procédure décrite pour la
10 préparation de l'exemple 1. Le composé pur est isolé sous la forme d'une poudre blanche (784 mg; 77 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,99-2,25 m, 2H; 4,22 t, 4H; 7,28-7,35 m, 4H; 7,47 d, 2H; 7,59 d, 2H; 7,89 s, 2H; 7,95 s, 2H; 9,78 s, 2H.

15 Analyse élémentaire ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$; $0,3\text{H}_2\text{O}$)

% calculés : C 56,24 H 5,12 N 13,81

% trouvés : C 56,15 H 5,11 N 13,64

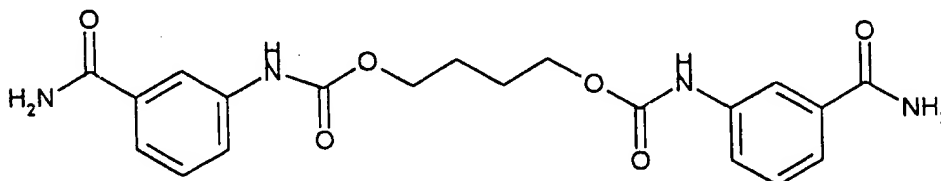
Point de fusion : 251°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 401 (MH^+)

20

EXEMPLE 3

1,4-di[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-butane



25

3

Le composé 3 est préparé à partir de 1,4-butanediol (220 mg; 2,44 mmol) et de 3-aminobenzamide (664 mg; 4,88 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé pur est isolé sous la forme d'une poudre blanche (640 mg; 63 %).

- 5 RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,74 s, 4H; 4,15 s, 4H; 7,30-7,38 m, 4H; 7,46 d, 2H; 7,58 d, 2H; 7,89 s, 2H; 7,95 s, 2H; 9,75 s, 2H.

Analyse élémentaire ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$, 0,1 H_2O)

% calculés : C 57,71 H 5,38 N 13,46

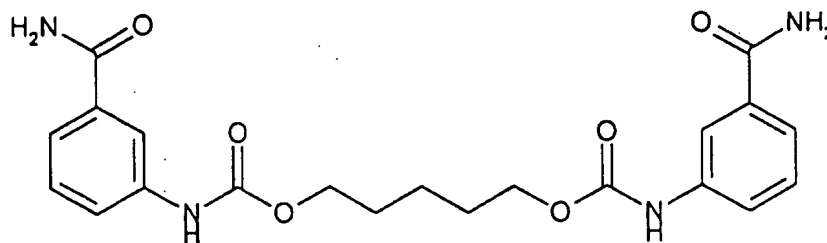
- 10 % trouvés : C 57,48 H 5,49 N 13,07

Point de fusion : 240°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 415 (MH^+)

EXEMPLE 4

- 15 1,5-di[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-pentane



4

- 20 Le composé 4 est préparé à partir du 1,5-pentanediol (0,30 ml; 2,88 mmol) et de 3-aminobenzamide (785 mg; 5,76 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé pur est isolé sous la forme d'une poudre blanche (867 mg; 70 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,40-1,55 m, 2H; 1,55-1,75 m, 4H; 4,09 t, 4H;

- 25 7,31 t, 4H; 7,45 d, 2H; 7,57 d, 2H; 7,88-7,93 m, 4H; 9,72 s, 2H.

Analyse élémentaire ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$, 0,9 H_2O)

% calculés : C 56,72 H 5,85 N 12,60

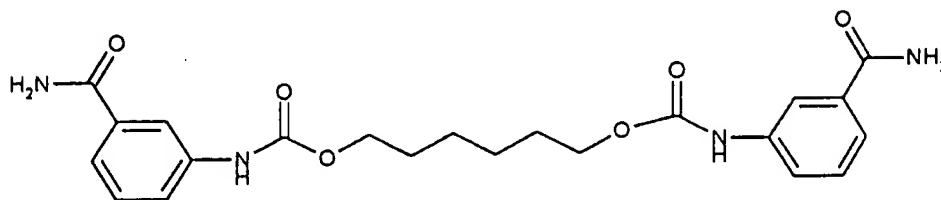
% trouvés : C 57,06 H 5,69 N 12,26

- 30 Point de fusion : 203°C

Spectre de masse (DCI/ NH_3) : m/z 429 (MH^+)

EXEMPLE 5

1,6-di[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-hexane



5

5

Le composé 5 est préparé à partir du 1,6-hexanediol (288 mg; 2,44 mmol) et de 3-aminobenzamide (664 mg; 4,88 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé pur est isolé sous la forme d'une poudre blanche (666 mg; 62 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,38-1,47 m, 4H; 1,60-1,70 m, 4H; 4,09 t, 4H; 7,30-7,37 m, 4H; 7,46 d, 2H; 7,58 d, 2H; 7,90 s, 2H; 7,95 s, 2H; 9,73 s, 2H.

Analyse élémentaire ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$; $0,2\text{H}_2\text{O}$)

15 % calculés : C 59,24 H 5,97 N 12,56

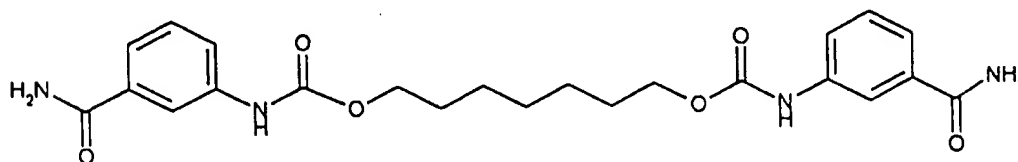
% trouvés : C 59,44 H 5,88 N 12,13

Point de fusion : 220°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 443 (MH^+)

20 EXEMPLE 6

1,7-di[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-heptane



25

6

Le composé 6 est préparé à partir du 1,7-heptanediol (334 mg; 2,53 mmol) et de 3-aminobenzamide (688 mg; 5,06 mmol) selon la procédure décrite pour la

préparation de l'exemple 1. Le composé est isolé sous la forme d'une poudre blanche (848 mg; 73 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,32-1,42 m, 6H; 1,60-1,68 m, 4H; 4,09 t, 4H; 7,30-7,35 m, 4H; 7,46 d, 2H; 7,58 d, 2H; 7,89 s, 2H; 7,95 s, 2H; 9,71 s, 2H.

5

Analyse élémentaire ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$; $0,1\text{H}_2\text{O}$)

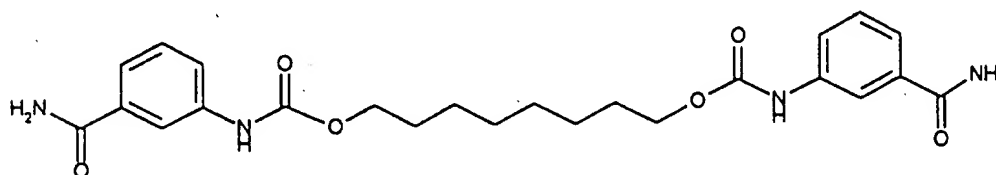
% calculés : C 60,28 H 6,20 N 12,22

% trouvés : C 60,60 H 6,17 N 11,81

10 Point de fusion : 206°C

EXEMPLE 7

1,8-di[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-octane



7

20 Le composé 7 est préparé à partir du 1,8-octanediol (370 mg; 2,53 mmol) et de 3-aminobenzamide (688 mg; 5,06 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé est isolé sous la forme d'une poudre blanche (722 mg; 60 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,25-1,42 m, 8H; 1,55-1,67 m, 4H; 4,08 t, 4H; 7,30-7,35 m, 4H; 7,46 d, 2H; 7,58 d, 2H; 7,89 s, 2H; 7,94 s, 2H; 9,72 s, 2H.

25

Analyse élémentaire ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$, $0,2\text{H}_2\text{O}$)

% calculés : C 60,80 H 6,46 N 11,82

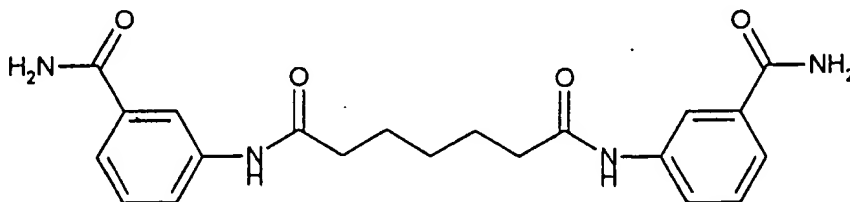
% trouvés : C 61,10 H 6,76 N 10,79

Point de fusion : 206°C

30

EXEMPLE 8

1,5-di[[3-carbamoyl-phényl]-amino-carbonyl]-pentane



5

8

Le 3-aminobenzonitrile (2,06 g; 17,44 mmol) en solution dans la méthyléthylcétone (20 ml) en présence de carbonate de potassium (7,22 g; 52,3 mmol) est traité, à 0°C, par le chlorure de piméloyle (1,42 ml; 8,72 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 h, puis dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à la soude (2 N) à l'eau et enfin par une solution saturée de chlorure de sodium.

La phase organique est séparée puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol 30/1. Le produit pur est isolé sous la forme de cristaux blancs (1,75 g; 56 %).

Sur l'intermédiaire précédent (1,51 g; 4,17 mmol), en solution dans un mélange éthanol (45 ml) et eau (15 ml), est additionné de la résine Amberlite (IRA-400-OH) (980 mg). Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit puis le milieu est dilué au diméthylformamide (500 ml), chauffé 20 minutes à 70°C et enfin filtré à chaud. Le filtrat est évaporé à sec et le solide blanc obtenu est lavé au dichlorométhane, méthanol, éthanol, eau, éthanol (2 x 30 ml de chaque) pour conduire au composé 8 pur (745 mg; 45 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,30-1,40 m, 2H; 1,63-1,66 m, 4H; 2,32 t, 4H; 7,30-7,37 m, 4H; 7,50 d, 2H; 7,75 d, 2H; 7,91 s; 2H; 8,03 s, 2H; 10,05, 2H.

Analyse élémentaire (C₂₁H₂₄N₄O₄; 0,1H₂O; 0,02 DMF)

% calculés : C 63,28 H 6,14 N 14,09

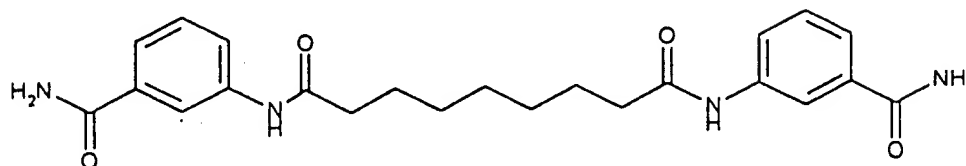
% trouvés : C 63,43 H 6,23 N 13,97

Point de fusion : 270°C (déc.)

Spectre de masse (DCI/NH₃) : m/z 414 (MNH₄⁺), 397 (MH⁺)

EXEMPLE 9

1,7-di[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl]-heptane



5

9

Le composé 9 est préparé à partir de 3-aminobenzonitrile (1,0 g; 8,46 mmol) et de chlorure d'azéoyl (0,83 ml; 4,23 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 8. Le composé est isolé sous la forme d'une

10 poudre blanche (135 mg; 16 %).

RMN ¹H DMSO-d₆ (ppm) : 1,39 large s, 6H; 1,59 m, 4H; 2,30 t, 4H; 7,34 t, 3H; 7,50 d, 2H; 7,75 d, 2H; 7,90 s, 2H; 8,02 s, 2H; 9,98 s, 2H.

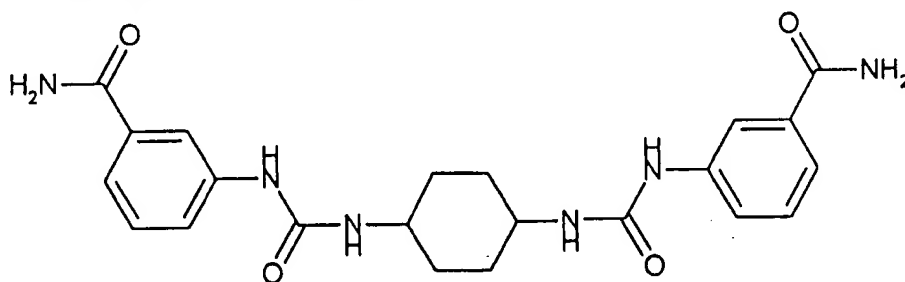
Point de fusion : 235°C

Spectre de masse (DCI/NH₃) : m/z 442 (MNH₄⁺); 425 (MH⁺)

15

EXEMPLE 10

1,4-di[(3-carbamoyl-phényl)-uréylényl]-benzène



10

20 Un mélange de 3-cyanophénylisocyanate (400 mg; 2,78 mmol) et de 1,4-phényldiamine (150 mg; 1,39 mmol) dans le toluène sec (6 ml), sous azote, est chauffé à reflux pendant 2 h. Le précipité formé est filtré et lavé au dichlorométhane, méthanol, acétate d'éthyle, éther (2 x 10 ml de chaque). Le produit est isolé sous la forme d'une poudre violette (458 mg; 83 %).

25 Le produit précédent (450 mg; 1,13 mmol) en suspension dans l'éthanol (5 ml) est traité par la potasse (637 mg; 11,3 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 2h¹/₂ puis le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, éthanol,

dichlorométhane, acétate d'éthyle, éther (2 x 10 ml de chaque). Le composé 10 est isolé sous la forme d'une poudre marron (368 mg; 75 %).

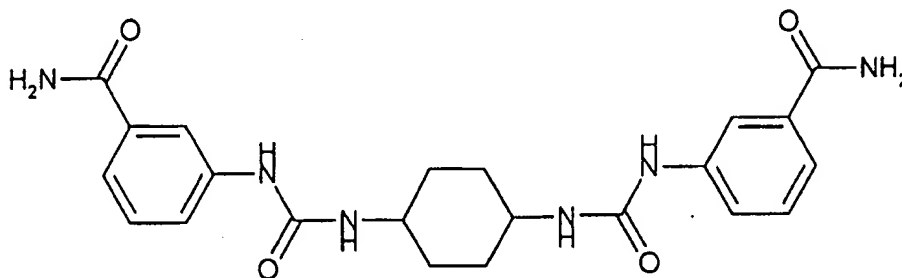
RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7,30-7,34 m, 4H; 7,36-7,40 m, 4H; 7,50 d, 2H; 7,63 d, 2H; 7,88 s, 2H; 7,91 s, 2H; 8,72 s, 2H; 8,88 S, 2H.

5

Point de fusion : 288°C (déc.)

EXEMPLE 11

1,4-di[(3-carbamoyl-phényl)-uréylényl]-cyclohexane



10

11

Le composé 11 est préparé à partir de 3-cyanophénylisocyanate (601 mg; 4,16 mmol) et de 1,4-cyclohexamidiamine (238 mg; 2,08 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 10. Le produit 11 est isolé sous la forme de cristaux blancs (180 mg; 20 % (2 étapes)).

15

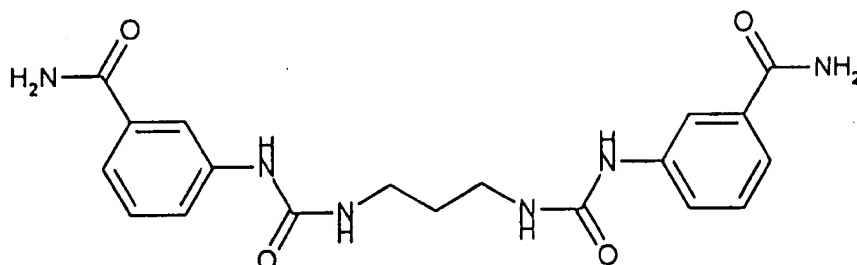
RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,27 m, 4H; 1,90 d, 4H; 3,45 s, 2H; 6,15 d, 2H; 7,25-7,43 m, 6H; 7,57 d, 2H; 7,77 s, 2H; 7,85 s, 2H; 8,47 s, 2H.

20

Point de fusion : 277°C (déc.)

EXEMPLE 12

1,3-di[(3-carbamoyl-phényl)-uréylényl]-propane



5

12

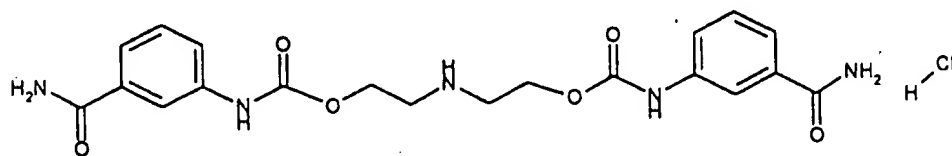
Le composé 12 est préparé à partir de 3-cyanophénylisocyanate (400 mg; 2,78 mmol) et de 1,3-diaminopropane (0,12 ml; 1,39 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 10. Le produit 12 est isolé sous la forme d'une poudre blanche (417 mg; 76 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,55-1,62 m, 2H; 3,10-3,17 m, 4H; 6,39 t, 2H; 7,25-7,30 m, 4H; 7,35 s, 1H; 7,37 s, 1H; 7,60 dd, 2H; 7,82 s, 2H; 7,87 s, 2H; 8,77 s, 2H.

15 Point de fusion : 249°C

EXEMPLE 13

20 Chlorhydrate de la N,N'-di{2-[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-éthyl}-amine



13

25 13A : N-(terbutoxy-carbonyl)-diéthanol-amine

La diéthanolamine (1,0 g; 9,51 mmol) en solution dans le dichlorométhane (20 ml) en présence de triéthylamine (2,0 ml; 14,3 mmol) est traitée par le

diterbutyldicarbonate (2,08 g; 9,51 mmol). Après 1 heure d'agitation à température ambiante le milieu est dilué au DCM et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un mélange 5 dichlorométhane/acétate d'éthyle 7/1. Le composé pur est obtenu sous la forme d'un sirop incolore (1,31 g; 67 %).

13B : N,N'-di{2-[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-éthyl}-N''-(terbutoxy-carbonyl)-amine

10 Le composé 13B est préparé à partir de l'intermédiaire 13A (415 mg; 2,02 mmol) et de 3-aminobenzamide (551 mg; 4,04 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé est isolé sous la forme d'une poudre blanche (715 mg; 67 %).

15 13 : Chlorhydrate de la N,N'-di{2-[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-éthyl}-amine

L'intermédiaire 13B (715 mg; 1,35 mmol) en solution dans le dichlorométhane (25 ml) est traité par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther (4,1 M) (7 ml). Après 1 h d'agitation à température ambiante le précipité 20 formé est filtré et lavé au dichlorométhane et au méthanol. Les eaux mères sont concentrées et un 2ème jet de cristaux est isolé. Les cristaux obtenus sont recristallisés dans le méthanol pour conduire au composé 13 pur (300 mg; 48 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,35 t, 4H; 4,40 t, 4H; 7,32-7,39 m, 4H; 7,51 d, 25 2H; 7,62 d, 2H; 7,92 s, 2H; 7,99 s, 2H; 9,10 large s, 2H; 9,88 s, 2H.

Analyse élémentaire (C₂₀H₂₃N₅O₈; 1,1HCl; 0,7H₂O)

% calculés : C 49,82 H 5,33 N 14,53

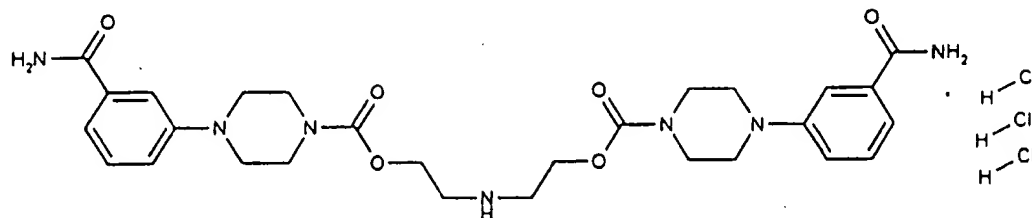
% trouvés : C 50,00 H 5,20 N 14,37

30 Point de fusion : 250°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 430 (MH⁺)

Exemple 14

Chlorhydrate de la N,N'-di{2-[4-({3-carbamoyl-phényl}-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-éthyl}-amine



5

14

- 10 Le composé 14 est préparé à partir de l'intermédiaire 13A (311 mg; 1,52 mmol) et de la 3-pipérazin-1-yl-benzamide (622 mg; 3,04 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 13. Le composé 14 est isolé sous la forme d'une poudre blanche (620 mg; 60 % pour les deux étapes).

- 15 RMN ¹H, DMSO-d₆ : 3,22-3,35 m, 12H; 3,55-3,80 m, 8H; 4,35 t, 4H; 7,25-7,31 m, 2H; 7,35 t, 4H; 7,43 d, 2H; 7,63 s, 2H; 8,00 s, 2H; 9,43 s, 2H.

Analyse élémentaire (C₂₈H₃₇N₇O₈; 3,3 HCl; 2H₂O)

% calculés : C 46,45 H 6,17 N 13,54

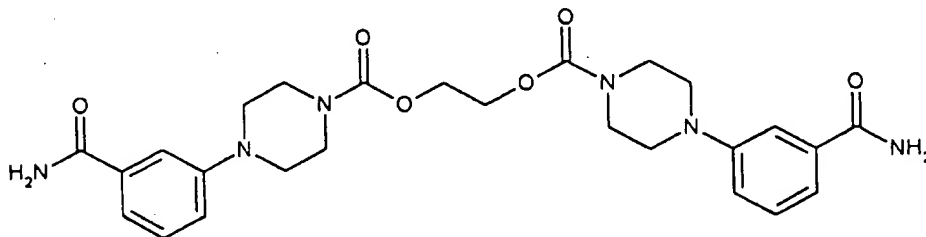
- 20 % trouvés : C 46,77 H 6,13 N 13,17

Point de fusion : 130°C (déc.)

Spectre de masse (ESI) : m/z 568 (MH⁺)

Exemple 15

- 25 1,2-di[4-({3-carbamoyl-phényl}-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-éthane



15

Le composé 15 est préparé à partir d'éthylène glycol (178 mg; 2,88 mmol) et de la 3-pipérazin-1-yl-benzamide (1,18 g; 5,76 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 15 est isolé sous la forme de cristaux blancs (666 mg; 44 %).

- 5 RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 3,17 large s, 8H; 3,52 large s, 8H; 4,26 s, 4H; 7,07 d, 2H; 7,25-7,35 m, 6H; 7,43 s, 2H; 7,91 s, 2H.

Analyse élémentaire ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6$; $0,5\text{H}_2\text{O}$)

- 10 % calculés : C 58,53 H 6,23 N 15,75

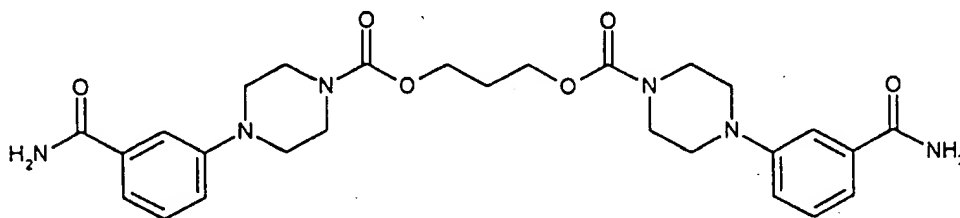
% trouvés : C 58,50 H 6,14 N 15,43

Point de fusion : 217°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 525 (MH^+)

15 Exemple 16

1,3-di[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-propane



16

20

Le composé 16 est préparé à partir du 1,3-propanediol (219 mg; 2,88 mmol) et de la 3-pipérazin-1-yl-benzamide (1,18 g; 5,76 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 16 est isolé sous la forme de cristaux blancs (825 mg; 53 %).

- 25 RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,90-1,98 m, 2H; 3,17 large s, 8H; 3,52 large s, 8H; 4,12 t, 4H; 7,09 d, 2H; 7,25-7,35 m, 6H; 7,43 s, 2H; 7,91 s, 2H.

Analyse élémentaire ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6$; $0,5\text{H}_2\text{O}$)

% calculés : C 59,22 H 6,44 N 15,35

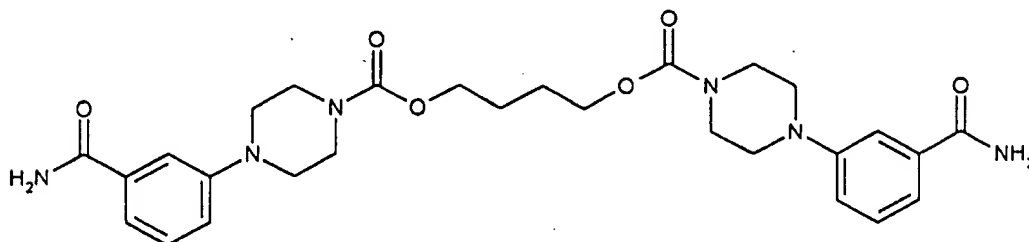
- 30 % trouvés : C 59,22 H 6,45 N 15,01

Point de fusion : 189°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 539 (MH⁺)

Exemple 17

1,4-di[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-butane



5

17

Le composé 17 est préparé à partir du 1,4-butanediol (220 mg; 2,44 mmol) et de la 3-pipérazin-1-yl-benzamide (1,0 g; 4,88 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 17 est isolé sous la forme de cristaux blancs (916 mg; 68 %).

10

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,67 large s, 4H; 3,16 large s, 8H; 3,52 large s, 8H; 4,07 large s, 4H; 7,08 d, 2H; 7,25-7,32 m, 6H; 7,43 s, 2H; 7,91 s, 2H.

15

Analyse élémentaire (C₂₈H₃₆N₈O₆; 0,4H₂O)

% calculés : C 60,07 H 6,63 N 15,01

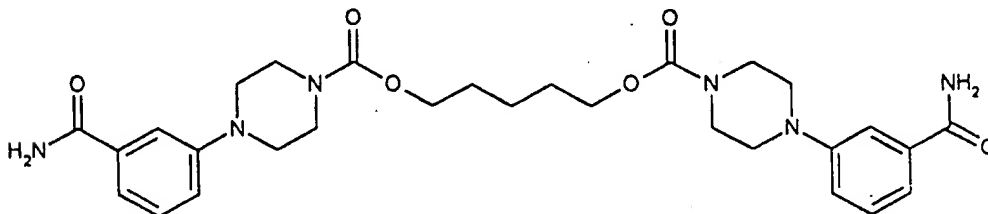
% trouvés : C 60,25 H 6,64 N 14,79

Point de fusion : 217°C

20 Spectre de masse (ESI) : m/z 553 (MH⁺)

Exemple 18

1,5-di[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-pentane



25

18

Le composé 18 est préparé à partir du 1,5-pentanediol (0,32 ml; 3,03 mmol) et de la 3-pipérazin-1-yl-benzamide (1,25 g; 6,06 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 18 est isolé sous la forme de cristaux blancs (1,24 g; 72 %).

- 5 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 130-1,42 m, 2H; 1,55-1,66 m, 4H; 3,10-3,20 m, 8H; 3,45-3,55 m, 8H; 4,04 t, 4H; 7,07 d, 2H; 7,25-7,33 m, 6H; 7,43 s, 2H; 7,92 s, 2H

Analyse élémentaire (C₂₈H₃₈N₆O₆; 0,4H₂O)

- 10 % calculés : C 60,70 H 6,81 N 14,64

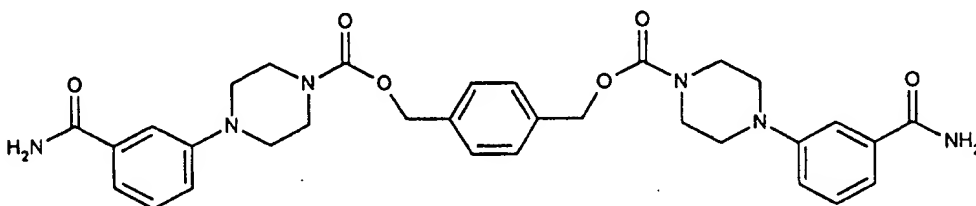
% trouvés : C 60,83 H 6,76 N 14,24

Point de fusion : 130-132°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 567 (MH⁺)

15 Exemple 19

1,4-di[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy-méthyl]-benzène



20

19

Le composé 19 est préparé à partir du 1,4-benzène-diméthanol (253 mg; 1,83 mmol) et de la 3-pipérazin-1-yl-benzamide (750 mg; 3,66 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 19 est isolé

- 25 sous la forme de cristaux blancs (430 mg; 41 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3,12-3,21 m, 8H; 3,50-3,62 m, 8H; 5,11 s, 4H; 7,09 d, 2H; 7,25-7,35 m, 6H; 7,36-7,45 m, 6H; 7,90 s, 2H.

Analyse élémentaire (C₃₂H₃₈N₆O₆; 0,6H₂O)

- 30 % calculés : C 62,86 H 6,13 N 13,74

% trouvés : C 63,07 H 5,92 N 13,33

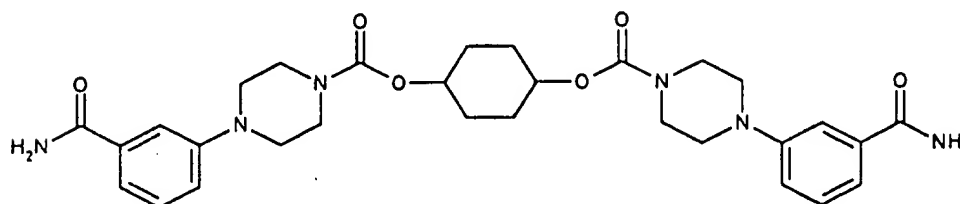
Point de fusion : 206°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 601 (MH⁺)

Exemple 20

1,4-di[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)- carbonyl-oxy]-cyclohexane

5



20

Le composé 20 est préparé à partir du 1,4-cyclohexanediol (mélange
10 cis/trans) (212 mg; 1,83 mmol) et de la 3-pipérazin-1-yl-benzamide (750 mg; 3,66
mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé
20 est isolé sous la forme d'un solide blanc (712 mg; 71 %). Ce composé est en
fait un mélange de deux isomères différents qui sont séparés par cristallisation
sélective dans l'acétate d'éthyle pour conduire à :

15

composé 20A : cristaux blancs (236 mg)

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,50-1,60 m, 4H; 1,86-1,96 m, 4H; 3,15-3,20 m,
8H; 3,50-3,58 m, 8H; 4,65-4,71 m, 2H; 7,09-7,12 m, 2H; 7,25-7,35 m, 6H; 7,43 s,
2H; 7,92 s, 2H.

20

Analyse élémentaire (C₃₀H₃₈N₆O₆; 0,3H₂O)

% calculés : C 61,69 H 6,66 N 14,39

% trouvés : C 61,55 H 6,60 N 14,18

Point de fusion : 266-268°C

25

Composé 20B : cristaux blancs (167 mg)

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,73 s, 8H; 3,15-3,20 m, 8H; 3,50-3,55 m, 8H;
4,69 large s, 2H; 7,08-7,12 m, 2H; 7,25-7,33 m, 6H; 7,44 s, 2H; 7,92 s, 2H.

30

Analyse élémentaire (C₃₀H₃₈N₆O₆; 0,4H₂O)

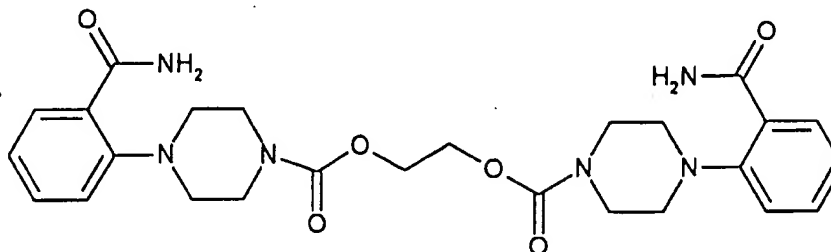
% calculés : C 61,50 H 6,67 N 14,34

% trouvés : C 61,81 H 6,55 N 13,94

Point de fusion : 165-167°C

Exemple 21

5 1,2-di[4-((2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-éthane



21

10

Le composé 21 est préparé à partir d'éthylène glycol (81 μ l; 1,46 mmol) et de 2-pipérazin-1-yl-benzamide (600 mg; 2,92 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 21 est isolé sous la forme d'une poudre blanche (152 mg; 20 %).

15 RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 2,90 t, 8H; 3,55 large s, 8H; 4,25 s, 4H; 7,10-7,15 m, 4H; 7,40 dt, 2H; 7,51 s, 2H; 7,67 dd, 2H; 8,31 s, 2H

Analyse élémentaire ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6$; $0,5\text{H}_2\text{O}$)

% calculés : C 58,53 H 6,23 N 15,75

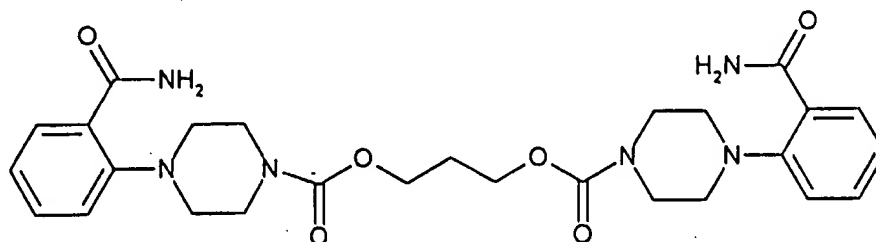
20 % trouvés : C 58,88 H 6,32 N 15,55

Point de fusion : 98°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 525 (MH^+)

Exemple 22

1,3-di[4-((2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)- carbonyl-oxy]-propane



5

22

Le composé 22 est préparé à partir du 1,3-propanediol (106 μ l; 1,46 mmol) et de 2-pipérazin-1-yl-benzamide (600 mg; 2,92 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 22 est isolé sous la forme d'une poudre blanche (315 mg; 40 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,89-1,97 m, 2H; 2,91 t, 8H; 3,54 large s, 8H; 4,12 t, 4H; 7,10-7,18 m, 4H; 7,41 dt, 2H; 7,51 large s, 2H; 7,67 dd, 2H; 8,33 s, 2H

15 Analyse élémentaire ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6$; $0,5\text{H}_2\text{O}$)

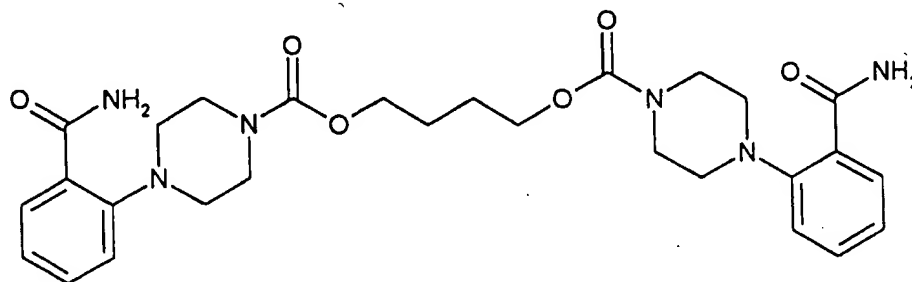
% calculés : C 57,48 H 6,22 N 14,57

% trouvés : C 57,78 H 6,43 N 14,29

Spectre de masse (ESI) : m/z 539 (MH^+)

20 Exemple 23

1,4-di[4-((2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)- carbonyl-oxy]-butane



25

23

Le composé 23 est préparé à partir du 1,4-butanediol (129 μ l, 1,46 mmol) et de 2-pipérazin-1-yl-benzamide (600 mg; 2,92 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 23 est isolé sous la forme de cristaux blancs (240 mg; 30 %).

- 5 RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,72 s, 4H; 2,95 large s, 8H; 3,59 large s, 8H; 4,11 large s, 4H; 7,15-7,23 m, 4H; 7,46 t, 2H; 7,55 s, 2H; 7,73 d, 2H; 8,38 s, 2H.

Analyse élémentaire ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6$; 1,3 H_2O)

% calculés : C 58,38 H 6,75 N 14,59

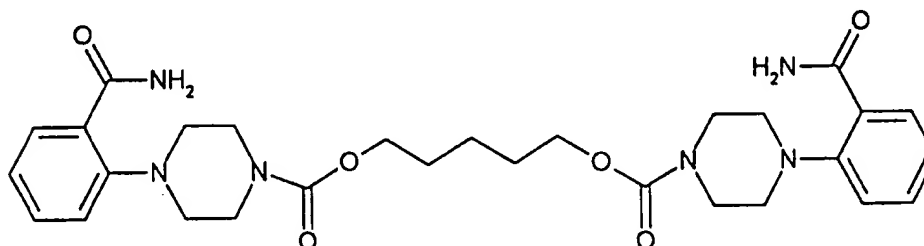
- 10 % trouvés : C 58,20 H 6,91 N 13,92

Spectre de masse (ESI) : m/z 553 (MH $^+$)

Exemple 24

1,5-di[4-((2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)- carbonyl-oxy]-pentane

15



24

- 20 Le composé 24 est préparé à partir du 1,5-pentanediol (153 μ l; 1,46 mmol) et de 2-pipérazin-1-yl-benzamide (600 mg; 2,92 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 24 est isolé sous la forme d'une poudre blanche (281 mg; 34 %).

- 25 RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,25-1,44 m, 2H; 1,58-1,66 m, 4H; 2,89 t, 8H; 3,53 large s, 8H; 4,03 t, 4H; 7,10-7,16 m, 4H; 7,40 dt, 2H; 7,49 s, 2H; 7,68 dd, 2H; 8,32 s, 2H.

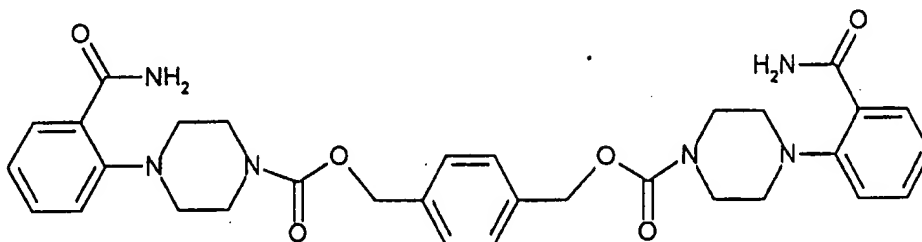
Analyse élémentaire ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_6$; 0,9 H_2O)

% calculés : C 59,76 H 6,88 N 14,42

- 30 % trouvés : C 60,09 H 6,79 N 14,01

Exemple 25

1,4-di[4-((2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy-méthyl]-benzène



5

25

Le composé 25 est préparé à partir du 1,4-benzènediméthanol (202 mg; 1,46 mmol) et de la 2-pipérazin-1-yl-benzamide (600 mg; 2,92 mmol), selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 25 est isolé sous la forme de cristaux blancs (189 mg; 20 %).

RMN ^1H , DMSO- D_6 (ppm) : 2,91 large s, 8H; 3,57 large s, 8H; 5,11 s, 4H; 7,10-7,19 m, 4H; 7,38-7,45 m, 6H; 7,51 s, 2H; 7,67 d, 2H; 8,32 s, 2H.

15

Analyse élémentaire ($\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_6$; $0,25\text{H}_2\text{O}$)

% calculés : C 63,51 H 6,08 N 13,89

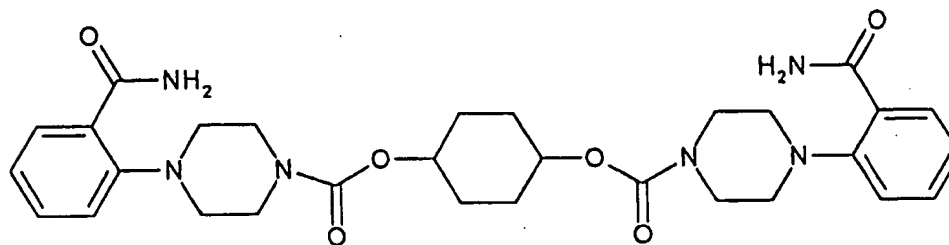
% trouvés : C 63,29 H 6,09 N 13,62

Point de fusion : 210°C

20 Spectre de masse (DCI/ NH_3) : m/z 601 (MH^+)

Exemple 26

1,4-di[4-((2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-cyclohexane



25

26

Le composé 26 est préparé à partir de 1,4-cyclohexanediol (mélange cis/trans) (170 mg; 1,46 mmol) et de la 2-pipérazin-1-yl-benzamide (600 mg; 1,46 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 26 est isolé sous la forme d'une poudre blanche (216 mg; 26 %). Ce produit

5 correspond en fait à un mélange (1/1) d'isomères qui ne sont pas séparés.

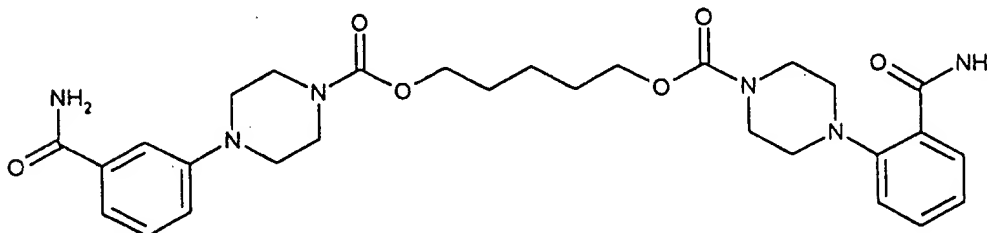
RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,55 large s, 2H; 1,72 s, 4H; 1,89 m, 2H; 2,91 large s, 8H; 3,54 large s, 8H; 4,68 s, 2H; 7,11-7,19 m, 4H; 7,42 t, 2H; 7,49 s, 2H; 7,69 dd, 2H; 8,33 s, 2H.

10 Analyse élémentaire ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_6$; $0,8\text{H}_2\text{O}$)
 % calculés : C 60,76 H 6,73 N 14,17
 % trouvés : C 60,58 H 6,69 N 13,89
 Point de fusion : 116°C
 Spectre de masse (DCI/ NH_3) : m/z 579 (MH^+)

15

Exemple 27

1-[4-((2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-5-[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-pentane



20

27

27A : 1-benzyloxy-5-[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-pentane

25 Le composé 27A est préparé à partir du 5-benzyloxy-1-pentanol (1,4 ml; 7,3 mmol) et de la 3-pipérazin-1-yl-benzamide (1,5 g; 7,3 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur silice élué par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/4,5/0,5) pour conduire au composé

30 27A pur sous la forme d'un sirop incolore (2,08 g; 67 %).

27B : 4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy-pentan-1-ol

Le composé 27A (918 mg; 2,16 mmol) en solution dans l'éthanol (46 ml) en présence de Pd/C (~ 50 mg; catalytique) est soumis à une pression atmosphérique d'hydrogène (ballon) pendant 12 heures. Le mélange est filtré sur célite et évaporé à sec. le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/4,5/0,5) pour conduire au composé 27B pur (413 mg; 57 %).

27 : 1-[4-((2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-5-[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-pentane

Le composé 27 est préparé à partir du composé 27B (205 mg; 0,61 mmol) et de la 2-pipérazin-1-yl-benzamide (125 mg; 0,61 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur silice élué par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/4,5/0,5) pour conduire au composé 27 pur sous la forme d'une poudre blanche (122 mg; 35 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,39 q, 2H; 1,62 q, 4H; 2,90 t, 4H; 3,15 t, 4H; 3,50-3,52 m, 8H; 4,03 t, 4H; 7,07-7,16 m, 3H; 7,25-7,36 m, 3H; 7,37-7,47 m, 2H; 7,48 s, 1H; 7,67 dd, 1H; 7,89 s, 1H; 8,32 s, 1H.

Analyse élémentaire (C₂₉H₃₈N₆O₆; 1,1H₂O)

% calculés : C 59,39 H 6,11 N 14,33

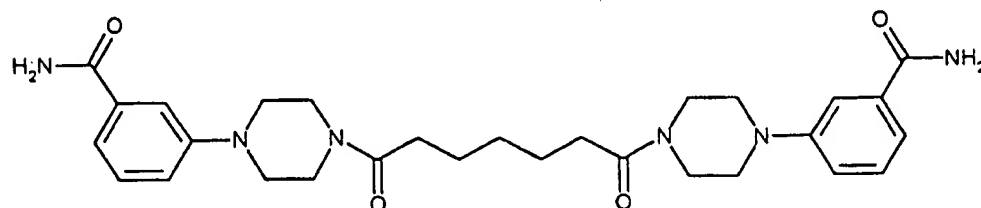
% trouvés : C 59,11 H 6,79 N 14,01

Point de fusion : 71°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 567 (MH⁺)

Exemple 28

1,5-di[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl]-pentane



Le 4-(3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl (200 mg; 0,974 mmol) en suspension dans le dichlorométhane (5 ml) en présence de triéthylamine (204 µl; 1,46 mmol) est traité, à 0°C, par le chlorure de piméloyle (79 µl; 0,487 mmol). Le mélange est agité, de 0°C à température ambiante, pendant 2 h puis du chlorure de piméloyle (24 µl; 0,146 mmol) est de nouveau additionné. Le mélange est agité 1 h de plus à température ambiante puis évaporé à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur silice éluee par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90/9/1) pour conduire au composé 28 pur sous la forme d'une poudre blanche (155 mg; 60 %).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1,30-1,40 m, 2H; 1,40-1,60 m, 4H; 2,33 t, 4H; 3,05-3,25 m, 8H; 3,55-3,65 m, 8H; 7,00-7,10 m, 2H; 7,20-7,30 m, 6H; 7,40 large s, 2H; 7,90 large s, 2H.

Analyse élémentaire (C₂₉H₃₈N₆O₄; 0,3H₂O)

15 % calculés : C 64,19 H 7,35 N 15,17

% trouvés : C 64,08 H 7,36 N 15,03

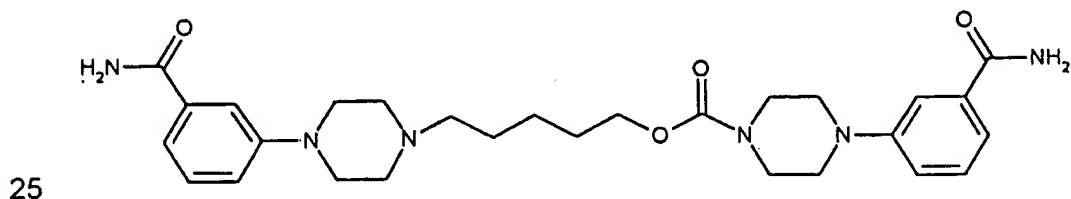
Point de fusion : 160°C

Spectre de masse (DCI/NH₃) : m/z 535 (MH⁺)

20

Exemple 29

1-[4-((3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl)-carbonyl-oxy]-5-[4-(3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl]



29

Le 4-(3-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl (300 mg; 1,46 mmol) en solution dans le DMF (2 ml) en présence de carbonate de césium (714 mg; 2,19 mmol) est traité, à température ambiante, par le 1,5-dibromo-pentane (99 µl; 0,73 mmol). Le mélange est agité 4 h à 25°C puis une nuit à 80°C puis du 1,5-dibromo-pentane

30

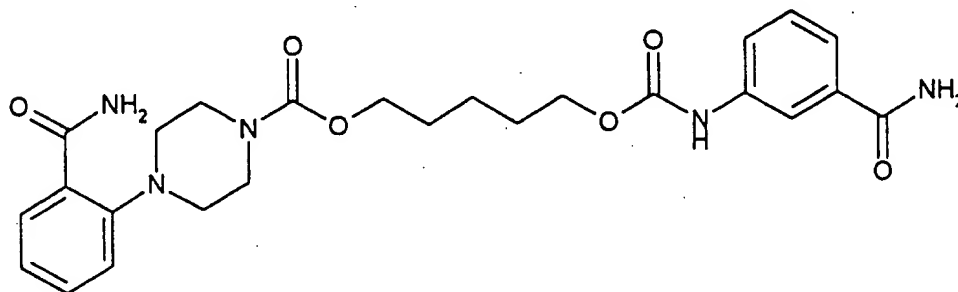
(99 μ l; 0,73 mmol) est de nouveau additionné. Après 3 h à température ambiante, le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié
 5 (10/1 puis 5/1) pour conduire au composé 29 pur sous la forme d'une poudre blanche (40 mg; 10 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,28-1,65 m, 6H; 2,25-2,40 m, 2H; 2,40-2,55 m, 4H; 3,05-3,22 m, 8H; 3,49 large s, 4H; 4,01 t, 2H; 7,00-7,12 m, 2H; 7,18-7,35 m, 6H; 7,40 d, 2H; 7,89 s, 2H.

10 Spectre de masse (DCI/ NH_3) : m/z 523 (MH^+)

Exemple 30

1-4-[(2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-carbonyl-oxy-5-[(3-carbamoyl-
 15 phényl)-amino-carbonyl-oxy]-pentane



30

30A : 4-[(2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-carbonyl-oxy-pentan-1-ol

20 Le composé 30A est préparé à partir du 5-benzyloxy-1-pentanol (1,4 ml; 7,3 mmol) et de 2-pipérazin-1-yl-benzamide (1,5 g; 7,3 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation du composé 27B. Le composé 30A est obtenu sous la forme d'un sirop incolore (1,54 g; 74 % pour les deux étapes).

25 30 : 1-4-[(2-carbamoyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-carbonyl-oxy-5-[(3-carbamoyl-phényl)-amino-carbonyl-oxy]-pentane

Le composé 30 est obtenu à partir du composé 30A (614 mg; 1,83 mmol) et de la 3-amino-benzamide selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le composé 30 est obtenu sous la forme d'une poudre beige (453 mg;

30 50 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1,35-1,48 m, 2H; 1,64-1,71 m, 4H; 2,89 s, 4H; 3,53 s, 4H; 4,04 t, 2H; 4,11 t, 2H; 7,09-7,15 m, 2H; 7,29-7,34 m, 2H; 7,40 dt, 1H; 7,46 d, 2H; 7,56 d, 1H; 7,68 d, 1H; 7,87 s, 1H; 7,95 s, 1H; 8,31 s, 1H; 9,71 s, 1H.

5 Analyse élémentaire ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$; $0,8\text{H}_2\text{O}$)

% calculés : C 58,65 H 6,42 N 13,68

% trouvés : C 58,82 H 6,37 N 13,30

Point de fusion : 66°C

Spectre de masse (ESI) : m/z 498 (MH^+)

10

Exemple 31

Comprimés

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré

15 mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

A - Par compression directe

20

	mg pour 1 comprimé
composant actif	10,0
cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
stéarate de magnésium	0,5

25

100,0

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de $250\ \mu\text{m}$ de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres

30 résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

B - Granulation au mouillé

	mg pour un comprimé
composant actif	10,0
lactose Codex	74,5
5 amidon Codex	10,0
amidon de maïs pré-gélatinisé Codex	5,0
stéarate de magnésium	0,5
	<hr/>
Poids à la compression	100,0

10

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les

15 granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

20

Capsules

	mg pour une capsule
composant actif	10,0
*amidon 1500	89,5
25 stéarate de magnésium Codex	0,5
	<hr/>
Poids de remplissage	100,0

30 *une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

35 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

Sirop

		mg par dose de 5 ml
	composant actif	10,0
	saccharose Codex	2750,0
5	glycérine Codex	500,0
	tampon	q.s.
	arôme	
	colorant	
	préservateur	
10	eau distillée	5,0

On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine
 15 les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

20 Suppositoires

	Composant actif	10,0 mg
	*Witepsol H15 complément à	1,0 g

*Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.

25

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

Liquide pour administration par injection intraveineuse

30		g/l
	composant actif	2,0
	eau pour injection Codex complément à 1000,0	

On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution
 35 et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels

- tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et
- 5 introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
10 composant actif micronisé	1,0
lactose Codex	39,0

- Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un
- 15 mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

Aérosol sous pression à valve doseuse

	mg/dose	pour 1 boîte
20 composant actif micronisé	0,500	120 mg
acide oléique Codex	0,050	12 mg
trichlorofluorométhane		
pour usage pharmaceutique	22,25	5,34 g
25 dichlorodifluorométhane		
pour usage pharmaceutique	60,90	14,62 g

- Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le
- 30 trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est
- 35 introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.

Exemple 32

Etude de l'inhibition de la PARP (POLY ADP-RIBOSE POLYMERASE)

Principe

- 5 Mesurer l'activité de PARP via l'incorporation de NAD tritié à l'histone H1, et la détermination de la radioactivité associée à l'histone par scintillation (rf. Yoshihara et al, J. Biol. Chem. 1978, 253: 6459-6466).

Matériel

- 10 Histone H1 (Sigma)
ADN de thymus de veau (Sigma)
 ^3H -NAD (NEN) à 1,2 MBq/ mmol; 3,7 MBq/ml (0,1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$).
NAD (Sigma)

- 15 Tampon de réaction:

80 mM Tris, 8 mM DTT, 10 mM MgCl_2 , pH 8,0Mélange réactionnel (pour 1 ml) :

- 10 μl de DNA de thymus de veau à 2 mg/ml,
20 10 μl d'histone H1 à 2 mg/ml,
10 μl de NAD 1 mM
2 μl de ^3H -NAD (0,1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$).
50 μl de PARP
Tampon R (80 mM Tris, 8 mM DTT, 10 mM MgCl_2 , pH 8,0) qsp 0,9 ml

25

Enzyme

L'enzyme est purifiée à partir de testicules de rat.

- Après castration, les testicules sont homogénéisés dans un Potter en présence d'un volume de tampon B (100 mM Tris HCl pH 8,0, 1 mM EDTA, 1 mM
30 EGTA, 5 mM DTT, 10% glycérol, 25 mM métabisulfite, 0,5 mg PMSF/ml, 0,3 M NaCl). Après centrifugation pendant 20 minutes à 12000 rpm dans un rotor Beckmann type J 20.1, le surnageant est filtré à travers un filtre Millipore de 0,8 μm , et déposé sur une colonne Biorad de 5 ml d'hydroxylapatite. Après lavage avec le tampon B, la colonne est éluée séquentiellement par 100 mM de
35 phosphate, 300 mM de phosphate, puis 500 mM phosphate, toujours dans le tampon B. La PARP s'élué à 300 mM de phosphate.

L'éluat contenant la PARP est dilué de moitié avec du tampon B sans NaCl, et déposé sur une colonne d'ADN double brin-cellulose (Sigma) de volume 1 ml, équilibrée avec le tampon B. La colonne est éluée séquentiellement par le tampon B puis par le tampon B contenant 1 M de NaCl. La PARP s'élue avec 1 M de NaCl.

5 Méthode

- 90 µl du mélange réactionnel préparé sur la glace sont ajoutés à 10 µl du produit à tester 10x concentré ou de solvant et incubés pendant 20 minutes à 25°C. La réaction est arrêtée par addition de 100 µl de TCA froid à 50%. Après incubation sur la glace pendant 15 minutes, le mélange réactionnel est déposé sur des filtres Whatman en fibre de verre. Les filtres sont rincés avec du TCA 10%, séchés à l'éthanol, et la radioactivité est comptée par scintillation.

- Les dérivés de la présente invention sont des inhibiteurs de l'enzyme PARP comme le montrent les études d'inhibition qui ont été réalisées avec la méthode décrite ci-dessus. A titre d'exemple illustratif, le dérivé de la présente invention identifié comme exemple 4 inhibe PARP avec une $CI_{50} = 0,59 \mu M$ alors que dans les mêmes conditions la 3-amino-benzamide inhibe PARP avec une CI_{50} de 20 µM.

Etude de l'activité cellulaire des inhibiteurs de PARP

20 Principe

Incuber des cellules A549 en présence de produit ou de solvant pendant 24h. Après lavage, lyser les cellules et mesurer l'activité de la PARP dans le surnageant 12000g selon la méthode décrite sous Etude de l'inhibition de la PARP.

25 Matériel

Lignée A549 (adénocarcinome de poumon humain)

Tampon B (100 mM Tris HCl pH 8,0, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 5 mM DTT, 10% glycérol, 25 mM métabisulfite, 0,5 mg PMSF-Pefabloc/ml, 0,3 M NaCl)

PBS (Sigma)

30

Méthode

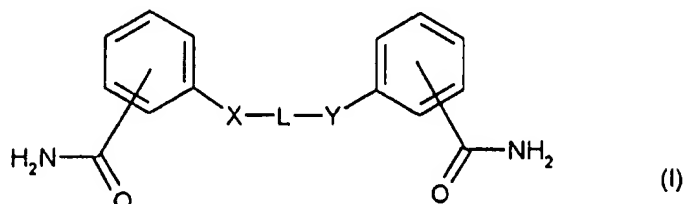
- Après incubation en présence de produit ou de solvant pendant 24h, les cellules A549 sont lavées en présence de PBS, détachées en présence de trypsine, lavées en présence de PBS, remises en suspension dans le tampon B, lysées par congélation/décongélation, centrifugées à 12000 g dans une centrifugeuse Eppendorf pendant 5 minutes. Le surnageant contenant la PARP est

conservé, la concentration en protéines est déterminée selon la méthode de Bradford, et l'activité PARP déterminée sur 8 µg de protéines.

Dans les conditions décrites ci-dessus, les dérivés de la présente invention ont été identifiés comme inhibiteurs de PARP au niveau cellulaire.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I)



5

dans laquelle,

X et Y, identiques ou différents, représentent NR ou un reste pipérazinyle,

- L représente L', COL', COL'CO, COOL', COOL'OCO, CONHL', CONHL'NHCO,
 10 CONHL'OCO, CONHL'CO dans lesquels L' représente $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_1-$,
 $(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-NR_1-(CH_2)_q-NR'_1-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-CO-$,
 $(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-C=C-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-CONR''_1-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-COO-$,
 $(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-CR_2R'_2-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-NHCONH-$,
 $(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-cycloalkyl-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-NR''_1COO-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-$
 15 $CHR_2CHR_3-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_q-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_m-NR_1-(CH_2)_q-O-$,
 $(CH_2)_p-$, cycloalkyle, $-CH_2-Ar-CH_2-$, $CH_2-cycloalkyl-CH_2$.

- étant entendu que les restes carboxamides peuvent être, de façon indépendante,
 en positions relatives ortho ou méta sur le cycle aromatique auxquels ils sont
 attachés; n, m, p et q identiques ou différents représentent un nombre entier
 20 compris entre 2 et 10, étant entendu que la somme $m + p + q$ est inférieure à 12;

R représente un hydrogène ou un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un reste benzyle ou phénéthyle.

R₁ et R'₁, identiques ou différents représentent un hydrogène, R''₁, COR''₁, SO₂R''₁, COCF₃

- 25 R''₁ représente un reste alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un reste benzyle ou phénéthyle.

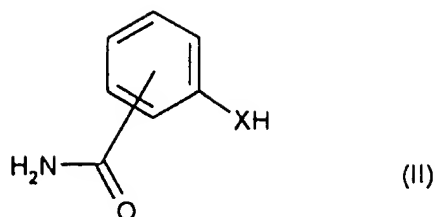
R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent H, OH, R''₁, OR''₁, SR''₁, NR₁R''₁, F, CF₃,

- 30 R'₂ représente H, OH, R''₁, OR''₁, SR''₁, NR₁R''₁, F, CF₃ étant entendu que, si R₂ représente OH ou NR₁R''₁, alors R'₂ représente obligatoirement H ou R''₁;

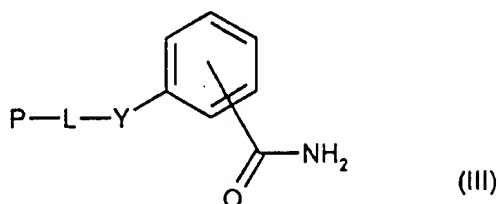
Ar représente un reste phényle sur lequel les deux résidus auxquels il est attaché peuvent-être en différentes positions relatives et pouvant être substitué en diverses positions par R''_1 , OH, OR''_1 , SR''_1 , $NR_1R'_1$, F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 ou CN.

- 5 Cycloalkyle représente un résidu choisi parmi un cycle hydrocarboné saturé comprenant de 1 à 7 atomes de carbone, sur lequel les deux substituants peuvent être attachés en différentes positions relatives;
leurs sels, hydrates et solvates physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique.
- 10 2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X et Y représente NH.
3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Y représente NR, R étant défini comme dans la revendication 1.
4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Y représente
15 un reste pipérazinyle.
5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que X et Y sont identiques, les positions relatives du groupe carboxamide sur le cycle aromatique auquel il est attaché sont identiques, et L représente L', $COL'CO$, $COOL'OCO$ ou $CONHL'NHCO$.
- 20 6. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que L représente $COOL'OCO$, $COHNL'NHCO$ ou $COOL'NHCO$.
7. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que L' représente $(CH_2)_n$, $(CH_2)_mCR_2R'_2(CH_2)_p$, $(CH_2)_m$ -cycloalkyl- $(CH_2)_p$, $(CH_2)_mCHR_2CHR_3(CH_2)_p$ ou $(CH_2)_mC=C(CH_2)_p$.
- 25 8. Composés selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que L' représente $(CH_2)_m-NR_1(CH_2)_p$, $(CH_2)_m-NR_1-(CH_2)_q-NR'_1-(CH_2)_p$ ou $(CH_2)_m-NR_1-(CH_2)_q-O-(CH_2)_p$.
9. Composés selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que L' représente $(CH_2)_m-O-(CH_2)_p$, $(CH_2)_m-S-(CH_2)_p$ ou $(CH_2)_m-O-(CH_2)_q-O(CH_2)_p$.
- 30 10. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on condense un dérivé de formule générale II

45



dans laquelle X représente NR ou un reste pipérazinyle, avec un électrophile de formule générale (III)



5

dans laquelle Y et L sont définis comme précédemment et P représente un groupe partant.

11. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) de structure symétrique et selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser au moins deux équivalents d'un dérivé de formule générale (II) définie comme dans la revendication 10 avec un électrophile de formule générale (X)



15

dans laquelle P représente un groupe partant et L est défini comme dans la revendication 1.

12. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, susceptibles d'être obtenus selon le procédé de la revendication 10 ou 11, pour leur application en tant que substances thérapeutiquement actives.

13. Composés selon la revendication 12 pour le traitement ou la prévention des désordres liés à l'activité de l'enzyme poly(ADP-ribose)polymérase.

14. Composés selon la revendication 12 pour le traitement ou la prévention des accidents vasculaires cérébraux, des ischémies, de la resténose et de l'athérosclérose.

15. Composés selon la revendication 12 pour le traitement ou la prévention des cancers.

16. Composés selon la revendication 12 pour le traitement ou la prévention des maladies neurodégénératives.

17. Produits contenant un composé selon la revendication 12 et au moins un agent cytotoxique comme produit de combinaison pour une utilisation
5 simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement ou la prévention des cancers.

18. Utilisation d'un produit selon la revendication 17 pour fabriquer un médicament destiné à être utilisé en association avec une radiothérapie.

19. Produits contenant un composé selon la revendication 12 et un agent
10 neuroprotecteur comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement ou la prévention de maladies neurodégénératives.

20. Compositions contenant un composé selon la revendication 12 à l'état pur ou associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être
15 inerte ou physiologiquement actif.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C271/28 C07C275/40 C07D295/20 C07C237/42 A61K31/27
A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 24379 A (CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY) 14 September 1995 cited in the application see page 56, line 20 - page 67, line 1; claims	1,12-20
A	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES) 13 February 1997 cited in the application see page 43, line 34 - page 49, line 1; claims	1,12-20
A	WO 96 39380 A (3-DIMENSIONAL PHARMACEUTICALS) 12 December 1996 cited in the application see claims; examples 4-7	1,12-20



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 1999

Date of mailing of the international search report

05/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/FR 99/00601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9524379 A	14-09-1995	AU 693167 B	25-06-1998
		AU 1856595 A	25-09-1995
		CA 2184747 A	14-09-1995
		CN 1143358 A	19-02-1997
		EP 0749415 A	27-12-1996
		EP 0879820 A	25-11-1998
		EP 0897915 A	24-02-1999
		JP 9510704 T	28-10-1997
		US 5756510 A	26-05-1998
WO 9704771 A	13-02-1997	AU 6624096 A	26-02-1997
		CA 2225465 A	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A	17-06-1998
		EP 0841924 A	20-05-1998
		NO 980414 A	02-04-1998
		PL 324869 A	22-06-1998
		SK 13598 A	03-06-1998
WO 9639380 A	12-12-1996	US 5612378 A	18-03-1997
		AU 6157396 A	24-12-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demi . Internationale No

PCT/FR 99/00601

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07C271/28 C07C275/40 C07D295/20 C07C237/42 A61K31/27 A61K31/495		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07C C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 95 24379 A (CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY) 14 septembre 1995 cité dans la demande voir page 56, ligne 20 - page 67, ligne 1; revendications	1, 12-20
A	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES) 13 février 1997 cité dans la demande voir page 43, ligne 34 - page 49, ligne 1; revendications	1, 12-20
A	WO 96 39380 A (3-DIMENSIONAL PHARMACEUTICALS) 12 décembre 1996 cité dans la demande voir revendications; exemples 4-7	1, 12-20
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 24 juin 1999		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 05/07/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Zervas, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demi Internationale No

PCT/FR 99/00601

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9524379 A	14-09-1995	AU 693167 B AU 1856595 A CA 2184747 A CN 1143358 A EP 0749415 A EP 0879820 A EP 0897915 A JP 9510704 T US 5756510 A	25-06-1998 25-09-1995 14-09-1995 19-02-1997 27-12-1996 25-11-1998 24-02-1999 28-10-1997 26-05-1998
WO 9704771 A	13-02-1997	AU 6624096 A CA 2225465 A CN 1195985 A CZ 9800303 A EP 0841924 A NO 980414 A PL 324869 A SK 13598 A	26-02-1997 13-02-1997 14-10-1998 17-06-1998 20-05-1998 02-04-1998 22-06-1998 03-06-1998
WO 9639380 A	12-12-1996	US 5612378 A AU 6157396 A	18-03-1997 24-12-1996